

PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL CAVITY

Patent number: JP60116630
Publication date: 1985-06-24
Inventor: INOUE YUUCHI; TAMADA MITSURU; HORIUCHI TETSUO
Applicant: NITTO ELECTRIC IND CO
Classification:
- **International:** A61K9/06; A61K47/00
- **European:**
Application number: JP19830226491 19831129
Priority number(s): JP19830226491 19831129

Abstract of JP60116630

PURPOSE: A pharmaceutical preparation for oral cavity having improved adhesivity, administrable to the whole body, consisting of a drug layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a drug, and a supporting layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a metal salt.
CONSTITUTION: The pharmaceutical preparation 4, for example, consists of the drug layer 2 comprising 1-50wt% acrylic acid (co)polymer, or its water soluble salt (A), 5-50wt% CMC-Na (B), 30-90wt% glycerin, or propylene glycol (C), and a drug (e.g., hormone agent, antiallergic, etc.) (D) as essential components, and the supporting layer 3 comprising 1-50wt% component A, 5-50wt% component B, 30-90wt% component C, and 0.3-15wt% bivalent or more valent metal salt, preferably Ca salt or Mg salt as essential components. It consists of the soft drug layer having improved adhesivity to wet surface, and the soft and tough supporting layer, and the drug is administrable widely and securely without causing a feeling of physical disorder.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑥ Int. Cl.

A 61-K 47/00
9/08

識別記号

庁内整理番号

7043-4C
6742-4C

⑦ 公開 昭和60年(1985)6月24日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑧ 発明の名称 口腔内製剤

⑨ 特 願 昭58-226491

⑩ 出 願 昭58(1983)11月29日

⑪ 発 明 者	井 上 祐 一	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑫ 発 明 者	玉 田 満	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑬ 発 明 者	畑 内 哲 夫	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑭ 出 願 人	日東電気工業株式会社	茨木市下穂積1丁目1番2号	
⑮ 代 理 人	弁理士 和 田 昭		

明 細 書

1. 発明の名称

口腔内製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) a) アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶液の1種以上、
b) カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、
c) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、
d) 金髪作用を有する薬物の上記a)～d)を必須成分とする薬物組成と、
e) アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶液の1種以上、
f) カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、
g) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、
h) 薬学的に許容される2個以上の金属塩の1

種以上の上記e)～h)を必須成分とする支持剤とからなる口腔内製剤。

(2) 薬学的に許容される2個以上の金属塩がカルシウム塩またはマグネシウム塩である特許請求の範囲第1項記載の口腔内製剤。

(3) 支持剤中の含有量がa)は1～50重量%、b)は5～50重量%、c)は30～90重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(4) 薬物組成中の含有量がa)は5～35重量%、b)は15～35重量%、c)は50～80重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(5) 支持剤中の含有量がe)は1～50重量%、f)は5～50重量%、g)は30～90重量%、h)は6.3～15重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(6) 支持剤中の含有量がe)は5～35重量%、f)は15～35重量%、g)は50～80重量%、h)は1～5重量%である特許請求の範囲第1項ま

たは第2項記載の口腔内製剤。

(7) 全身作用を有する薬物の配合量が0.01～20重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は口腔内製剤に関し、詳しくのべると、長時間にわたって口腔内粘膜面に付着して粘膜を経て全身作用を呈する薬物を含有した口腔内製剤に関するものである。

近年、薬物の投与方法として経皮投与、経粘膜投与など外皮を経て薬物を投与する方法が注目されている。そしてこれらの投与方法は次のような特徴を有している。

(1) 経口投与の場合、吸収された薬物は、全身にゆきわたる前に、必ず門脈、肝臓を通過するが、外皮を経て吸収された薬物は直接に全身にゆきわたる。このため肝臓の負荷が減少する。

また、薬物の利用率が増大し、ホルモンのような経口では薬効を示さない薬物でも経皮によることなく病効を発揮する可能性がある。

が効果を発揮する前に洗い流されてしまい、長時間にわたる粘膜上への薬物の投与そのものが困難なことである。

近時、口腔粘膜上での薬物の滞留性を高めることを目的とした製剤あるいはその原料物として、ポリアクリル酸ナトリウムを配合したペーストや水溶性高分子物質からなるスポンジあるいはタブレットあるいは片固を加水消化せしめたフィルム製剤中に薬物を含有せしめたものが提案され、また使用されている。

このような製剤は、従来の剤形あるいは液剤などに比較すると、滞留性はかなり改善されているが、次ののべる点において充分なものとはいえないのが現状である。

即ち、ペーストあるいはスポンジにおいては、十分な物理的強度を有していないために、会話時における粘膜の摩擦または腫れなどによって除去されやすいという欠点を有しているのである。

特にペーストにおいては、散開する薬物量を正確に投与することが困難である。

(2) 薬物は外皮を捨て徐々に吸収されるため、薬物持続性の制御が得やすい。

(3) 製剤を外皮上より除去することにより投与を中止することができる。

経皮投与あるいは経粘膜投与は以上のような長所を有するものではあるが、外皮とくに反応は本質的に体内を保護する作用を有しており、容易には薬物を透過しないため、全身作用を有する薬物の経皮投与はニトログリセリン皮膚のサランラップ療法など2,3の例が行なわれているにすぎない。

この点においては、皮膚に比べて薬物の吸収性の高い粘膜を用いる経粘膜投与が有利である。

経粘膜投与に利用される粘膜としては、咽粘膜、鼻粘膜、口腔粘膜、歯齦粘膜などが考えられるが、その中では利用しうる粘膜の面積、投与の容易さ、投与時の違和感などを考慮すると、口腔粘膜が最も有利である。

しかし、口腔粘膜に薬物を経粘膜投与する際に生ずる最大の障害は、唾液の分泌あるいは会話等に伴う口腔内部の運動のために、投与した薬物

また、タブレット製剤は剛直であるために、複雑な形状を有する口腔内粘膜表面の広範な部位に適用することが困難であり、その剤型は小型とならざるを得ない。これに薬物の投与面積が減少することを意味し、ひいては有効量の薬物が吸収されないことにつながるものである。

また、水溶性高分子を基にフィルムとしたのみでは十分に附付強度とフィルム強度を得ることは困難であり、実用的な製剤を作製するには不適当である。

即ち、複雑な形状を有する口腔内粘膜の広範な部位に薬物を正確、確実に、しかもできるだけ違和感を与えることなく長時間にわたって投与するには粘膜に対する充分な付着力を有する柔軟かつ適度なシート状の剤型が必要である。

本発明者は、従来の口腔製剤の上記したような欠点に鑑み、それらの欠点を解消した口腔製剤を得るべく鋭意検討の結果、この発明に至ったものである。

即ち、この発明は薬学的に安全な薬材である。

アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性態の1種以上、**h**) カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、**c**) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、とから選出される2種以上の付着性を示す薬剤シートが得られ、また**e**) アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性態の1種以上、**f**) カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、**g**) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、**h**) 薬学的に許容される2種以上の金属塩の1種以上、とから薬剤かつ粘着性シートが得られ、従ってこの両者と全歯作用を有する薬物を組合せることにより、所望の目的を満たす製剤が得られることを見出したものである。

即ち、この発明は上記した**a**)、**b**)、**c**) の各1種以上と全歯作用を有する薬物**d**) を必須成分とする薬物層と、上記**e**)、**f**)、**g**)、**h**)

の各1種以上を必須成分とする支持層とからなる口腔製剤に関するものである。

この発明において用いられる各製剤材について述べると、上記**a**) および**c**) 即ちアクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性態の1種以上の配合量は、重合体の種類や分子量、また期待される製剤の物性によっても異なるが、薬物層と支持層の両層中に夫々1~50重量%、好ましくは5~35重量%が適当である。また**b**) 即ちカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上は薬物層中に5~50重量%、特に15~35重量%とすることが好ましい。さらに**f**) 即ちカルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上は支持層中に5~50重量%、特に15~35重量%が好ましく、**c**) および**g**) 即ちグリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上は薬物層および支持層の両層中に夫々30~90重量%、特に50~80重量%が好ましい。

また薬学的に許容される2種以上の金属塩としては塩化カルシウム、乳酸カルシウムなどのカルシウム塩、あるいは塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムなどのマグネシウム塩、塩化アルミニウム、明ばんなどのアルミニウム塩、塩化第2鉄、クエン酸鉄などの鉄塩があり、支持層中に0.3~15重量%、特に1~8重量%配合することが好ましいが、これらの金属塩のなかでも支持層の物性の調節が容易であるという点からカルシウム塩またはマグネシウム塩が特に好適である。

次にこの発明で使用される全歯作用を有する薬物としては、常態で固形であっても液体であってもよく、また上記**a**)、**b**)、**c**) よりなるシートに溶解または分散させることができるものであればよく、そのような薬物としては、アスピリン、フェナセチン、フェノバルビタール、フェニタリジン、塩化クロルプロマジン、ジアゼパムなどの中枢神経系に作用する薬物、第2フェニレフリン、塩化エチレフリン、バツカクアルカロイド、塩化プロプラノロール、塩化アセチルコリン、臭化ネ

オスチグミン、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミンなどの自律神経系に作用する薬物、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラミン、塩酸プロメタジンなどの抗アレルギー薬、カンフル、プロスチラリクワン、ピンドロールなどの鎮痛系に作用する薬物、シメフリン塩酸塩、塩化ノスカピンなどの呼吸器系に作用する薬物、テストステロン、エストロン、プロゲステロン、メスタノロン、インシュリンなどのホルモン剤、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、デキサメサゾンなどの抗炎症薬、ペニシリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなどの抗生剤などがある。

そしてこのような薬物の配合量は、薬物の種類によって異なるが、通常は0.01~20重量%、好ましくは0.1~15重量%である。

この発明による口腔内製剤は、錠剤に対してすぐれた付着性を有するため、口腔内粘膜のどの部位に対しても適用が可能であるが、股与部位として歯茎、上顎のような比較的硬く、伸縮の少な

特開昭60-116630(4)

い部位を用いた場合には特に長時間にわたる投与が可能である。

なお、この発明の口腔内製剤は本質的に水溶性であるために、投与時に誤って嚥下した場合にも安全性の高いものであるが、嚥物をさらに長時間にわたって投与することが望ましい場合には、支持部表面にさらに水に非または遅延溶解性のフィルムを設けてもよい。

またこの発明の口腔内製剤に着色料、香味料などを配合することは任意である。

以上詳述したようにこの発明の口腔内製剤は、溶解時に對してすぐれた付着性を有する柔軟な藥物と架橋かつ強固な支持部とから構成されているため、複雑な形状の口腔内粘膜面に対してすぐれた付着性を示し、藥物を広範な部位に確實、正確にしかも選択性を与えることなく投与することができるという特徴を有するのである。

以下この発明の実施例を図面を参照しつつ説明する。

実施例 1

してクロナゼバムの血中濃度は平均で15 ng/mlであった。

実施例 2

ポリアクリル酸ナトリウム10g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、グリセリン25g、厚膜プロプラノロール 5g、および水50gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この混合液を乾燥後の厚さが250μmとなるようにポリエステルフィルム上に塗布し、乾燥した。

その後、この表面に塩化第2級 5重量%水溶液を塗布、水洗、乾燥して支持層を形成させた後、この支持部表面にコロジオン（日本薬研方）を塗布乾燥して非溶解性のフィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。次いでこの製剤を 3cm×3cmの大きさに切斷してフィルム面から剝離し、これを5人のパネラーの上顎面に施用したところ、投与後1時間にして厚膜プロプラノロールの血中濃度は平均で35 ng/mlであった。

実施例 3

アルギン酸ナトリウム10g、ポリアクリル酸ナ

トリウム 2g、ヒドロキシエチルセルロース 3g、プロピレングリコール 5g および水50gからなる混合液を十分に攪拌混合したのち、クロナゼバム 0.5gを加えて再度攪拌混合し、この混合液を乾燥後の厚さが200μmとなるようにポリエステルフィルム1のX面に塗布乾燥して薬剤層2を得た。

一方カルボキシビニルポリマー 1g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 4g、プロピレングリコール 5g、塩化カルシウム 0.3gおよび水50gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この水溶液を乾燥後の厚さが100μmとなるようにポリエステルフィルム1のY面に塗布し、乾燥して支持層3を得た。

この支持層3をフィルムY面から剝離し、前記薬剤層2の裏面に剥離面を介して貼合させ、口腔内製剤4を得た。

次にこの製剤4を1cm×3cmの大きさに切斷してフィルムX面から剝離し、これを5人のパネラーの上顎面に施用したところ、投与後1時間に

トリウム10g、グリセリン25g、ペンドロフルメチルアジド 3g および水52gからなる混合液を十分に攪拌混合したのち、乾燥後の厚さが200μmとなるようにポリエステルフィルム上に塗布乾燥して薬剤層を得た。

一方、カルボキシメチルセルロース 8g、ポリアクリル酸ナトリウム 1.5g、グリセリン10g、塩化カルシウム 0.4g、水81.7gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この液を乾燥後の厚さが100μmとなるように、さきを得た薬剤層上に塗布乾燥して支持層を得た。

次いでこの支持層表面にポリ酢酸ビニル-酢酸エチル溶液を塗布乾燥して、非溶解性フィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。

この製剤について、実施例1と同様の条件で施用したところ、投与後3時間目におけるペンドロフルメチルアジドの血中濃度は平均で8ng/mlであった。

4. 図面の簡単な説明

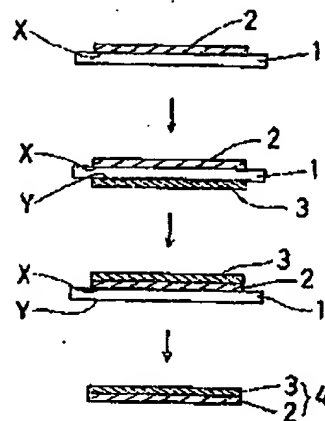
図面はこの発明の口腔内製剤を有する一実施例を

示す工程図である。

特開昭60-116630(5)

特許出願人 日東電機工業株式会社

代理人 弁理士 船 田 昭



BEST AVAILABLE COPY